



УДК 616.8:547.551/554:547.36:616-001

Abstract**Y.V. Lekomtseva**

*State Institute of Neurology,
Psychiatry and Narcology of
the National Academy of Medi-
cal Sciences of Ukraine,
Kharkiv, Ukraine
46, Akademika Pavlova street,
Kharkiv, 61068, Ukraine*

CLINICAL-NEUROLOGICAL ASPECTS, PATHOGENETIC MECHANISMS OR NEUROAMINOACIDS AND TAU PROTEIN (T-5) PARTICIPATION IN NEUROTRANSMITTER AND AXONAL DAMAGE AND NEURODEGENERATION

Introduction: Today, many researches have suggested complex pathogenic metabolic mechanisms of neurodegenerative diseases. Neuroaminoacids and glial cells are very important in mechanisms of seizure precipitation or recurrence as seizures can activate microglia and astrocytes to release a number of neurotoxic mediators and neurotransmitters, and contribute to neuronal hyperexcitability in epilepsy or development of chronic inflammatory processes other neurological disease especially multiple sclerosis. Tau protein is a neuronal microtubule-associated protein; a novel class of phosphor-proteins that appears to function in the formation and maintenance of axon by influencing microtubule organization. Axonally-derived tau is essentially involved into neurotoxic degenerative mechanisms: aggregation of its specific sets into filamentous inclusions is feature of intraneuronal, glial fibrillar lesions in Alzheimer disease and Parkinson disease.

Purpose: Study purpose was to perform neuroaminoacids serum levels: glutamate, aspartate, γ -aminobutyric acid (GABA) in conjunction with the marker of axonal damage – serum tau protein in patients with the different types of drug-resistant partial epilepsy, dyscirculation encephalopathy, remitting type of multiple sclerosis, and Parkinson's disease.

Materials and methods: Patients with the different clinical course of pharmacoresistant partial epilepsy (n=126), patients with the relapse of remitting course of multiple sclerosis (n=27), Parkinson disease (n=31), and patients with chronic dyscirculation encephalopathy (n=82) were investigated for basic serum level of glutamate, aspartate, γ -aminobutyric acid (GABA) measured by spectrophotometer method and pathological tau protein measured by Immunofluorescent method using Sigma reagent.

Discussion: These data showed that drug-resistant partial epilepsy had the most significant changes of neuroaminoacids serum data associated with high serum level of glutamate and low level of braking neuroaminoacids, particular, γ -aminobutyric acid compare to controls that could suggest about non effectiveness of braking pathogenesis mechanisms in such patient group. These results showed the prominent role of tau protein as a marker of axonal damage: patients with the relapse of multiple sclerosis had the highest serum tau level; patients with Parkinson disease had serum tau protein level increased but not so significantly. This study show the necessarily of future investigations of axonal markers serum levels compare with biochemical correlations to reveal their prediction role in the pathogenesis of neurodegeneration.

Key words: glutamate, aspartate, γ -aminobutyric acid, tau protein, neurodegeneration.

Corresponding author: *Lekomtseval@yandex.ru

Резюме

Лекомцева Є.В.

*Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України»,
вул. Академіка Павлова, 46, Харків, 61064, Україна*

КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ, ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ УЧАСТІ НЕЙРОАМІНОКИСЛОТ І ТАУ БІЛКА (Т-5) У НЕЙРОТРАНСМІТТЕРНОМУ Й АКСОНАЛЬНОМУ ПОШКОДЖЕННІ ТА НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЇ

Було обстежено 126 пацієнтів з різними типами перебігу фармакорезистентної парціальної епілепсії, 31 пацієнт з хворобою Паркінсона, 27 хворих з релапсом ремітуючого типу перебігу розсіяного склерозу і 82 пацієнта з хронічною дисциркуляторною енцефалопатією, у яких спектрофотометричним методом визначали базовий рівень нейроамінокислот: глутамату, аспартату, гамма-аміномасляної кислоти в сироватці крові та імунофлюоресцентним методом - рівень патологічного тау білка; показано, що у пацієнтів з парціальною епілепсією відзначаються найбільш виражені зміни рівню нейроамінокислот, які проявляються в збільшенні вмісту глутамату і зменшенні рівня гальмівних амінокислот, а саме, гамма-аміномасляної кислоти порівняно з контролем, що свідчить про неефективність гальмових механізмів у даній категорії пацієнтів. Також в роботі була показана провідна роль тау білка як маркера аксонального пошкодження, що супроводжує релапс розсіяного склерозу: у пацієнтів з ремітуючим типом перебігу розсіяного склерозу при загостренні відзначався дуже високий рівень тау в сироватці крові.

Ключові слова: глутамат, аспартат, гамма-аміномасляна кислота, тау протеїн, нейродегенерація.

Резюме

Лекомцева Е.В.

*Государственное учреждение «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины»,
ул. Академика Павлова, 46, Харьков, 61068, Украина*

КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ УЧАСТИЯ НЕЙРОАМИНОКИСЛОТ И ТАУ БЕЛКА (Е-5) В НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНОМ И АКСОНАЛЬНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ

Обследовано 126 пациентов с разными типами течения парциальной фармакорезистентной эпилепсии, 31 пациент с болезнью Паркинсона, 27 больных с релапсом ремитирующего типа течения рассеянного склероза и 82 пациента с хронической дисциркуляторной энцефалопатией, у которых спектрофотометрическим методом определяли базовый уровень нейроаминокислот: глутамата, аспартата, гамма-аминомасляной кислоты в сыворотке крови и иммунофлюоресцентным методом – уровень патологического тау белка; показано, что у пациентов с парциальной эпилепсией отмечаются наиболее выраженные изменения уровня нейроаминокислот, проявляющиеся в увеличении содержания глутамата и уменьшении уровня тормозных аминокислот, а именно, гамма-аминомасляной кислоты.

ты по сравнению с контролем, что свидетельствует о неэффективности тормозных механизмов у данной категории пациентов. Также в работе была показана ведущая роль тау белка как маркера аксонального повреждения, сопровождающего релапс рассеянного склероза: у пациентов с ремитирующим типом течения рассеянного склероза при обострении отмечался очень высокий уровень тау в сыворотке крови.

Ключевые слова: глутамат, аспартат, гамма-аминомасляная кислота, тау протеин, нейродегенерация

Автор, відповідальний за листування: *Lekomtseva1@yandex.ru

Вступ

На сьогоднішній день практично всі наукові дослідження свідчать про складні патогенетичні та структурно-метаболічні механізми розвитку нейродегенеративних захворювань центральної нервової системи (ЦНС) [1-8]. Не зважаючи на їх фундаментальність, багато аспектів патогенезу залишаються недостатньо вивченими; однак немає сумнівів у тому, що в патогенезі нейродегенерації важливими є патологічні зміни різноманітних механізмів особливо у нейротрансмітерних системах: глутамат і ГАМК-ергічного обміну та дисбалансу у біохімічних системах аксонального пошкодження, які сприяють подальшій нейродегенерації нейронів та розповсюдженню повільно-хвильової активності в структурах лімбіко-гіпоталамо-гіпофізарного та скриньово-гіпокампального комплексу [5-8, 14-18].

В експериментальних працях показано, що глутамат і γ -аміномасляна кислота (ГАМК) є базовими модуляторами судомної активності головного мозку, ці сполуки прямо або опосередковано регулюють основні процеси збудження та гальмування, бадьорість та сон, агресію та тривогу, синаптичну пластичність, емоції, пам'ять [2, 3, 12]. У численних роботах було виявлено, що при генералізованій епілепсії [1, 7, 8, 9, 14], хвороби Альцгеймера [15, 17, 19], гіпотиреоїдної енцефалопатії [10, 23], хвороби Паркінсона [18, 19], розсіяному склерозі [20, 21], бічному аміотрофічному склерозі [18, 21, 22] змінюється стан глутамат/аспартатної та ГАМК-ергічної систем, проте спільного погляду на характер взаємовідносин у науковців не склалося, спеціальні дослідження, присвячені комплексному вивченню клініко-біохімічних особливостей функціонального стану цієї системи у хворих з нейродегенеративними процесами особливо залежно від типу перебігу, не проводилися. Визначення вмісту нейротранс-

мітерних амінокислот дозволить підвищити якість клінічної діагностики, визначити особливості патогенезу, розробити диференційно-діагностичні й, можливо, прогностичні критерії перебігу або декомпенсації нейродегенеративних захворювань та їх ускладнень.

В патогенезі аксонального пошкодження доказана роль тау протеїну як його серологічного маркеру [19], для більш глибокого вивчення патогенетичних механізмів аксонального пошкодження при різноманітній нейродегенеративній патології ЦНС у даному дослідженні буде проведена оцінка вмісту нового класу фосфопротеїнів - тау білку (τ -5) у сироватці крові. Тепловий білок тау є мікротьюбул-асоційованим протеїном аксонів, який приймає участь у нейрональному спраутінгу та проведенню потенціалу дії [3, 11, 21]. Тау протеїн відіграє важливу роль в процесах фосфорилування мікротьюбул, які є основним компонентом цитоскелету аксонів, його рівень зростає в крові та, особливо, в спинномозковій рідині після генералізованих епілептичних нападів [4, 13, 15], на тлі інфекційних менінгітів та менінгоенцефалітів [16], після черепно-мозкової травми [17], при загостренні розсіяного склерозу [10, 11]. На сьогодні проблема своєчасної й адекватної діагностики нейродегенеративних захворювань ЦНС з використанням нейроімунологічних біомаркерів є дуже актуальною й активно розробляється зарубіжними дослідниками. Визначення вмісту аксональних протеїнів, які є біомаркерами поразки нейронних або аксональних мембран, дозволить вирішити питання ранньої і адекватної діагностики ступеню виразності нейродегенеративного процесу, призначити патогенетичне обґрунтоване лікування як змога раніше та покращити якість життя цієї групи хворих.

Метою даного дослідження було вивчення вмісту нейроамінокислот глутамату, аспартату,

γ-аміномасляної кислоти (ГАМК) і маркеру аксонального пошкодження - тау протеїну у сироватці крові хворих з різними типами перебігу парціальної фармакорезистентної епілепсії, дисциркуляторної енцефалопатії, ремітуючим типом перебігу розсіяного склерозу, хворобою Паркінсона.

Матеріали та методи дослідження: В даній роботі базовий вміст нейроамінотрансмітерів глутамату, аспартату та ГАМК в сироватці крові було визначено методом високовольтного електрофорезу з послідовним кількісним аналізом виділених фракцій спектрофотометричним методом [6] на спектрофотометрі СФ-46 (Росія). У пацієнта одержували кров, відстоювали та екстрагували. Екстракцію проводили 96% етиловим спиртом при кип'ятінні проб на водяній бані протягом 10 хв з подальшим центрифугуванням при 5 тис./об., надосадову рідину випарювали насуху при 60°C. Сухий залишок розчиняли у воді в співвідношенні 0,1 мл крові – 0,15 мл води, наносили на смуги хроматографічного паперу (l=58 см; d=8 см). В дослідженні було використано стандартні приклади ГАМК, глутамінової та аспарагінової амінокислот фірми Sigma (USA). Концентрації стандартів – по 0,025 – 0,2 мкМ/ в пробі; об'єм – 0,01 мл. Електрофорез 3 години при E=600 V в піридин-оцетному буфері. Після електрофорезу смуги хроматографічного паперу було висушено у потоці повітря протягом 1-2 годин (до зникнення запаху піридину), фарбування робили нінгідрином. Плями, відповідно до амінокислот, вирізали, нінгідрин екстрагували 60% спиртом з 0,005 % CuSO₄. Колометрування проводили при λ – 540 проти контролю (ділянка хроматографічного паперу, екстрагрована спиртом).

Вміст тау протеїну в сироватці крові було визначено в імунофлюоресцентній реакції, де зразки, отримані від хворих, й стандарти, отримані від контрольної групи, інкубували з першим моноклональним мишачим анти-тау (anti-τ) антитілом (monoclonal anti-tau 210-241, clone Tau-5 primary antibodies) протягом 3 годин у термостаті при температурі +37°C⁰ в присутності вторинного мишачого антитіла, міченого ізотіоціанід (FITC) флюоресцентом специфічним до IgG (γ). Після інкубації зміст відмивається тричі у фосфатно-сольовому буферному розчині з твіном для вилучення не зв'язувальних комплексів антитіл до тау. Для визначення тау використовували набори первинних та вторинних антитіл фірми Sigma

(USA). Математичний аналіз отриманого цифрового матеріалу здійснювали за допомогою комп'ютерного пакету для обробки й аналізу статистичної інформації Statistica 5.5.

Результати дослідження та їх обговорення: В ході дослідження було обстежено хворі (n=126, 1 клінічна група) у міжнападний період на різні типи перебігу фармакорезистентної парціальної симптоматичної (79,36 %) та криптогенної епілепсії (20,64 %); у хворих спостерігалися прості парціальні напади (у 1,58 % клінічних випадків), комплексні парціальні напади (11,91 %), вторинно-генералізовані напади (46,03 %), суміш вторинно-генералізованих й простих (18,25 %) та вторинно-генералізованих й комплексних (22,2 %) випадків (згідно з міжнародною класифікацією епілепсій та епілептичних синдромів, 1989) [9]. Серед досліджуваних пацієнтів знаходилися 59 жінок (46,82 %) та 67 чоловіків (53,18 %) у віці від 19 до 56 років; середній вік обстежених хворих складав 37,44±16,89 років. Всі хворі на момент обстеження отримували базисну терапію протиепілептичними засобами у середньотерапевтичних дозах із них 68,25 % хворих приймали політерапію. Середня тривалість епілепсії у 1 групі складала 29,76±14,5 років.

Для визначення провідної ролі тау білку як маркеру аксонального пошкодження у неврологічних хворих з нейродегенеративними процесами було взято до клінічного дослідження також пацієнтів з хворобою Паркінсона (n=31, 2 клінічна група) та пацієнтів з релапсом розсіяного склерозу (РС), ремітуючий тип перебігу (n=27, 3 група). Середній вік обстежених хворих 2 групи складав 69,45±7,92 років (жінок, n=16; 51,61 %), 3 групи – 32,56±16,7 років (жінок, n=11; 40,74 %), відповідно. Середня тривалість ХП складала 11,4±9,61 років, середня тривалість РС – 5,82±2,7 років, відповідно. Серед хворих на ХП відмічалися пацієнти з акінетико-ригідною (n=4, 12,9 %) та дрозжательною формами (n=27, 87,09 %). Групу неврологічного порівняння було сформовано з хворих на хронічну дисциркуляторну енцефалопатію (n=82, 4 група), серед них 46 жінок (56,09 %) та 36 чоловіків (43,9 %), середній вік хворих цієї групи складав 51,7±12,08 років, тривалість хвороби – 8,26±5,2 років. Всі хворі 2, 3 та 4 групи на момент обстеження проходили курс лікування в інституті неврології, психіатрії та наркології та приймали комплексне патогенетичне лікування: вітаміни, судинна терапія, метаболічні препарати, хворі з

релапсом РС отримували також гормонотерапію згідно протоколам ведення цих хворих, забір крові на дослідження проводився до початку цієї терапії. Контрольну групу було складено із 40 здорових осіб: з них 20 жінок (50 %) та 20 чоловіків у віці від 24 до 38 років, середній вік контрольної групи складав $28,52 \pm 10,03$ років.

В ході дослідження було з'ясовано, що всі хворі 1 групи мають дуже виражені зміни вмісту нейроамінокислот: глутамату, аспартату і ГАМК (табл. 1), рівень ГАМК у сироватці крові було достовірно знижено на $2,71$ мкмоль/л порівняно із контролем ($P < 0,05$), рівень глутамату було підвищено на $77,02$ мкмоль/л порівняно зі здоровим контролем ($P < 0,05$).

Вміст аспартату при цьому мав тенденцію до підвищення на $4,5$ мкмоль/л порівняно з даними контролю ($P > 0,05$). Отримані результати свідчать про те, що перебіг парціальної фармакорезистентної епілепсії супроводжується певним підвищенням викидом медіаторів збудження, зокрема глутамату й аспартату та зниження рівню гальмування, що відображає низький рівень ГАМК. Аналіз ступеню відхилення від контрольних даних (t - критерій) рівнів виявив, що в групах співставлення спостережлива різниця між показниками по ГАМК була: $t = 3,21$ і $t = 1,1$ та між показниками по глутамату: $t = 2,52$ й $t = 1,8$, відповідно ($P < 0,05$).

Таблиця 1

Рівень нейроамінокислот в сироватці крові обстежених неврологічних хворих та здорового контролю

Групи хворих	Показники, мкмоль/л		
	Глутамат, $M \pm m$	Аспартат, $M \pm m$	ГАМК, $M \pm m$
1 клінічна група, (n=126)	$195,64 \pm 16,81^*$	$12,88 \pm 1,22$	$2,85 \pm 1,61^*$
2 клінічна група, (n=31)	$159,23 \pm 14,5$	$11,275 \pm 2,48$	$2,6 \pm 1,2^*$
3 клінічна група, (n=27)	$149,85 \pm 18,46$	$9,82 \pm 1,45$	$3,4 \pm 2,99$
4 клінічна група, (n=82)	$153,78 \pm 20,69$	$11,82 \pm 0,575$	$1,41 \pm 2,5^*$
Контрольна група, (n=40)	$118,62 \pm 9,53$	$8,35 \pm 0,775$	$5,56 \pm 1,89$

Примітка * - зміни статично значимі порівняно до контрольної групи ($p < 0,05$).

У хворих на ХП та хронічну дисциркуляторну енцефалопатію відмічається чітке зниження рівню ГАМК в сироватці крові (таблиця 2). Хворі 2 групи мали наступні рівні нейроамінокислот: рівень ГАМК у сироватці крові було статистично знижено порівняно із контролем на $2,96$ мкмоль/л ($P < 0,05$), вміст глутамату мав тенденцію до зростання і було підвищено на

$40,61$ мкмоль/л порівняно зі здоровим контролем ($P > 0,05$). Вміст аспартату практично не відрізнявся від даних контролю ($11,275$ vs controls $8,35$). Таким чином, у хворих 2 групи з ХП спостерігалось достовірне зниження лише вмісту ГАМК в сироватці крові ($P < 0,05$), що також відображає зниження реакцій гальмування в цілому по даній групі пацієнтів.

Таблиця 2

Вміст рівню тау білку в сироватці крові хворих на епілепсію (1 група), хворих з ХП (2 група), хворих з релапсом ремітуючого типу перебігу РС (3 група), хворих з дисциркуляторною енцефалопатією (4 група) та контролю, $OD = \log_{10} F_0/F_1$ оптична щільність.

Показник	1 клінічна група, (n=126)	2 клінічна група, (n=31)	3 клінічна група, (n=27)	4 клінічна група, (n=82)	Контрольна група, (n=40)
Тау білок	$0,25 \pm 0,03$	$0,46 \pm 0,05^*$	$1,06 \pm 0,67^*$	$0,08 \pm 0,55$	$0,04 \pm 0,01$

Примітка * - зміни статично значимі порівняно до контрольної групи та при зіставленні з групою неврологічного контролю ($p < 0,01$).

Хворі 3 групи мали у сироватці крові рівні нейроамінокислот, які практично не відрізня-

ються від даних контрольної групи: вміст ГАМК – $3,4$ мкмоль/л vs controls $5,56$ мкмоль/л;

рівень глутамату був 149.85 мкмоль/л vs controls 118.62 мкмоль/л і зберігав тенденцію до високих показників ($P>0.05$), рівень аспартату—9.82 мкмоль/л vs controls 8.35 мкмоль/л у сироватці крові.

Таким чином, найбільш вирізні функціонально-біохімічні зміни спостерігалися у ланці ГАМК-медіаторної системи у хворих з фармакорезистентною парціальною епілепсією та ХП, які супроводжуються нейродегенеративними процесами [1, 7, 8], де основним шляхом утворення ГАМК, основного гальмового нейромедіатора у тканинах мозку є синтез з глютамінової кислоти [22]; підвищення рівню глутамату і зниження рівню ГАМК у хворих на фармакорезистентну парціальну епілепсію свідчить про інгібування цього шляху метаболізму глутамату та активацію інших ланок патогенезу. Крім того, значне зниження вмісту гальмових амінокислот відображає неефективність захисних механізмів гальмування в цілому, що має патогенетичне значення при формуванні фармакорезистентності або нейродегенерації.

В ході цього дослідження рівню тау протеїну у хворих з різноманітною неврологічною патологією ЦНС було з'ясовано, що всі пацієнти з релапсом РС мають дуже високий рівень тау

Висновки

Отримані у дослідженні результати свідчать про те, що фармакорезистентний перебіг парціальної епілепсії з частими епілептичними припадками супроводжується підвищеним викидом медіаторів збудження, а саме глутамату, та зниженням рівню гальмування, що відображає низький рівень ГАМК в сироватці крові. Це наукове дослідження також виявило достовірне та значне зниження вмісту гальмових нейроамінокислот, зокрема ГАМК, у хворих з ХП та з хронічною дисциркуляторною енцефалопатією ($P<0.05$), що відображає неефективність захисних механізмів гальмування у даній категорії пацієнтів та можливо обумовлено особливостями перебігу хвороби або терапевтичним втручанням. Ідентифікація патологічного тау протеїну

білку в сироватці крові та його статистичне підвищення на 1.02 ум. од. оптичної щільності (ОЩ, OD) порівняно зі здоровим контролем ($p<0,01$). Це свідчить про те, що тау є надійним маркером аксонального пошкодження яке спостерігається на тлі релапсу РС і супроводжує ремітуючий тип перебігу РС. Було виявлено, що також хворі на ХП мають достатньо високий рівень тау – 0.46 ум. од. Показники даних рівню тау білку у всіх обстежених хворих наведені у таблиці 2. Аналіз ступенів відхилення від контрольних даних (t - критерій) рівню тау виявив, що у групах співставлення спостережлива різниця між показниками була $t=2,12$, $t=3,2$, $t=3,88$ і $t=1,9$, відповідно ($p<0,01$). Таким чином, у хворих з загостренням РС та пацієнтів з ХП відмічається достовірне підвищення рівню тау білку в сироватці крові. У хворих з дисциркуляторною енцефалопатією та парціальною епілепсією, рівень тау не був підвищеним в сироватці крові. Таким чином, дані теперішнього дослідження переконливо показують ефективність діагностики релапсу розсіяного склерозу за даними визначення в сироватці крові вмісту тау білку імунофлюоресцентним методом з використанням моноклональних первинних анти-тау антитіл.

їну може служити провідним маркером аксонального пошкодження, що супроводжує ремітуючий перебіг РС; було показано, що ця категорія хворих мали дуже високий рівень тау білку в сироватці крові, також незначне підвищення його рівню було виявлено у хворих на тривалі нейродегенеративні процеси, а саме, у хворих з ХП. Це дослідження свідчить про необхідність подальшого вивчення рівню маркерів аксонального пошкодження поряд з кореляціями інших біохімічних показників та виявлення їх прогностичної ролі у патогенезі нейродегенерації.

Подяка: Автор висловлює подяку доценту Горбач Т.В. та професору Губіна-Вакулік Г.І. за їх допомогу при проведенні біохімічних досліджень.

References (список літератури)

1. Ahmerov NU The mechanisms of epilepsy in clinical and experimental (review) // J. Neurology and Psychiatry. SS Korsakov. - 1982. - V. 82, Vyp.6. - S. 106-118.
2. Behterev NP Healthy and diseased human brain. - L.: Nauka, 1988. - 260 p.

3. Diseases of the nervous system: In 2 vols. / Ed. NN Yahno, DR Shtulmana. - M.: Medicine, 2001. - 480 p.
4. PV Voloshin, Voloshin NP, Lekomtseva EV Gaponov IK, Gorbach TV, Gubin-Vakulik GI The content of the heat tau (τ) in patients with

- epilepsy // *News psycho neurology*.- 2009.- Т. 17 VIP. 2 (59), dodatok. - 96-98 s.
5. Voloshin PV Mischenko TS, Lekomtseva Y.V. Analysis of morbidity and prevalence of the nervous disease in Ukraine // *International Journal of Neurology*, 2006.- №3 (7) .- S. 9-14.
6. GN Zaitsev, NI Tileneva The method of chromatographic separation of amino acids / *Laboratory delo*.- 1958.- №3. - S. 24-30.
7. Zenkov LR Clinical epileptology (with elements of Neurophysiology). - M.: Medical Information Agency, 2002. - 416 p.
8. Charles VA Epilepsy. - M.: Medicine, 1990. - 336 p.
9. Kellermann K. Practical epileptology. - K.: Central Publishing, 1997. - 143 p.
10. *Neurology* / Ed. M. Samuels: Trans. from English. - M.: Practice, 1997. - 638 p.
11. Patent №44565 UKRAINE (51) A61V 5/145 The method of detecting serum tau protein / Lekomtseva Y.V., Gorbach TV Stated 13.04.09; Publ. 12.10.09, Bul. №19
12. Pogodaev K.I. Epileptology and pathochemistry of brain. - M.: Medicine, 1986. - 288 p.
13. Avanzini J. et al Cellular biology of epileptogenesis // *The Lancet Neurology*.- 2003.- №2.- P. 33-42.
14. Bajorek J.G., Lee R.G., Lomax P. Neuropeptides: anticonvulsant and convulsant mechanisms in epileptic model system and in humans // *Advanced in Neurology*. - 1986. - Vol. 44. - P. 489-500.
15. Fariello R., Morselli K., Llood L. Neurotransmitters, seizures and epilepsy. - New-York: Raven Press, 1984. - 340 p.
16. Lekomtseva Y., Gubina-Vakulik G., Gorbach T. Patients with febrile infection-related epilepsy and other syndromes and microtubule-associated tau protein data / Abstract book of 15th International Congress of Immunology, 2013, Milan, Italy / August 22-27 /P. 753.
17. Lekomtseva Y., Gubina-Vakulik G. Proinflammatory cytokines in patients with chronic traumatic encephalopathy Abstract book of 15th International Congress of Immunology, 2013, Milan, Italy / August 22-27 /P. 688.
18. Lekomtseva Y., Gubina-Vakulik G., Gorbach T., Vincent A. Excitatory and inhibitory neurotransmitters with interleukins correlations in neurodegenerative encephalopathies // *Journal of the Neurological Sciences*, 2013.- N 333.- P. 32.
19. Lekomtseva Y., Gorbach T., Gubina-Vakulik G., Vincent A. Microtubule-associated tau protein serum level in patients with different neurodegenerative diseases // *Journal of the Neurological Sciences*, 2013.- N 333.- P. 324
20. Perez H., Pinter A., Numez V. Modulation of GABA effects by endocrine factors in the corpus striatum of the rat // *J. Physiol. Proc.* - 2000. - Vol. 525. - P. 104P-105P.
21. Perkin G.D. *Neurology in general practice*. - The United Kingdom: Dunitz Ltd., 2002. - 90 p.
22. Reddy P. The clinical potentials of endogenous neurosteroids // *Drugs today*. - 2002. - №7. - P. 465-485.
- Silberstein S.D., Lipton R.B., Dalessio D.J. *Wolff's headache and other head pain*. - New-York: Oxford University Press, 2001. - 625 p.

(received 21.03.2015, published online 30.06.2015)

(отримано 21.03.2015, опубліковано 30.06.2015)

